

مطالعه تغییرات حجمی کلیه به دنبال تجویز متادون و بوپرنورفین با روش کاوالیری در موش صحرایی

دکترا ایرج شهرامیان^۱- دکتر حمیدرضا محمودزاده ثاقب^۲- دکتر زهرا حیدری^۳

چکیده

زمینه و هدف: متادون و بوپرنورفین به ترتیب آگونیست و آگونیست نسبی گیرنده‌های اپیوئیدی می‌باشند. اپیوئیدها دارای اثرات جانبی بر روی بافت‌های مختلف بدن بویژه بافت کلیه می‌باشند. در این مطالعه اثر متادون و بوپرنورفین بر تغییرات حجمی کلیه موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

روش تحقیق: در این مطالعه تجربی، ۱۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵ ± ۱۵ گرم انتخاب و به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. نمونه‌ها در گروه اول $۰/۵\text{ mg/kg}$ متادون و در گروه دوم ۳۰ ng/kg بوپرنورفین به طور روزانه و به صورت تزریق داخل صفاقی، به مدت ۱۵ روز دریافت نمودند. به نمونه‌های گروه سوم (شاهد)، نرمال‌سالین تزریق شد. پس از آخرین تزریق، حیوانات بیهوش شدند و کلیه راست آنها خارج گردید. کلیه‌ها پس از جدا کردن غده فوق کلیه و کپسول، توسط محلول فرمالین ۷% بافر شده به مدت ۷۲ ساعت ثابت شدند. سپس در آگار $۳/۵\%$ قالب‌گیری و توسط دستگاه برش بافت، برش‌های تاجی به ضخامت یک میلی‌متر از آنها تهیه شد. با استفاده از روش کاوالیری و شمارش نقاط، حجم کلیه‌ها محاسبه و مقایسه بین گروه‌ها با استفاده از آزمون آماری غیرپارامتری کروسکال‌والیس انجام شد. سطح معنی‌داری $P<0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین حجم کلیه در گروه تجویز متادون $۴/۴\pm ۰/۲\text{ ml}$ در گروه تجویز بوپرنورفین $۸/۴\pm ۰/۵\text{ ml}$ و در گروه شاهد $۳/۱۶\pm ۰/۴\text{ ml}$ میلی‌متر مکعب بود. مقایسه گروه‌ها با آزمون آماری کروسکال‌والیس، تفاوت معنی‌داری را در حجم کلیه نشان نداد ($P>0.05$).

نتیجه‌گیری: متادون و بوپرنورفین با دوز و مدت مورد استفاده در این مطالعه اثر محسوسی بر تغییرات حجم کلیه نشان ندادند؛ هرچند افزایش نسبی حجم کلیه در گروه تجویز متادون در مقایسه با گروه بوپرنورفین و شاهد می‌تواند نشان‌گر تغییرات آسیب‌شناختی ابتدایی کلیه تحت تاثیر این اپیوئید باشد.

واژه‌های کلیدی: متادون؛ بوپرنورفین؛ کلیه؛ استریولوژی؛ موش صحرایی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۶: ۱۸-۲۳.

دريافت: ۱۳۸۶/۱۱/۱۴ اصلاح نهایي: ۱۳۸۷/۷/۲۳ پذيرش: ۱۳۸۷/۹/۲۶

^۱ دستیار تخصصی گروه آموزشی بیماری‌های کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
^۲ نويسنده مسؤول؛ دانشivar گروه آموزشی بافت‌شناسي و جين‌شناسي، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
آدرس: زاهدان- بزرگراه خليج فارس- پرديس - دانشگاه علوم پزشکي زاهدان- دانشکده پزشکي- بخش بافت‌شناسي
تلفن: ۰۹۱۵۱۴۱۲۲۹۲- ۰۵۴۱-۳۴۱۴۵۶۷ نمبر: پست الکترونيکي: histology_ir@ yahoo.com
^۳ استاد گروه آموزشی بافت‌شناسي و جين‌شناسي، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

مقدمه

تکیه بر اصل کاوالیری^{**} انجام شد.

روش تحقیق

در این مطالعه تجربی، ۱۵ سر موش صحرایی نر بالغ سه ماهه از نژاد ویستار، با وزنی در محدوده ۲۵۰ ± ۱۵ گرم از خانه حیوانات مرکز تحقیقات رزمجو مقدم دانشگاه علوم پزشکی زاهدان انتخاب و به صورت تصادفی به سه گروه (هر گروه ۵ موش صحرایی) تقسیم شدند. از این حیوانات در قفسهای جداگانه با دسترسی آزادانه به آب و غذا و شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲۲ ± ۲ درجه سانتیگراد نگهداری شد.

گروه اول متادون به میزان ۵ mg/kg در روز و گروه دوم داروی بوبپرنورفین به میزان ۳۰ ng/kg در روز، به صورت تزریق درونصفاقی^{††} به مدت ۱۵ روز دریافت نمودند^(۷). به گروه سوم (گروه شاهد) نرمال‌سالین تزریق شد. ۱۲ ساعت پس از آخرین تزریق، حیوانات با اتر بیهودش شدند و کلیه راست بدقت خارج گردید و پس از جداکردن غده فوق کلیه و کپسول، کلیه‌ها توسط محلول فرمالین ۷٪ بافر و ثابت شدند. پس از ۷۲ ساعت، کلیه‌ها از محلول تثبیت‌کننده بافتی خارج و پس از شستشو با آب، در آگار $۳/۵\%$ قالب‌گیری شدند. قالب‌های حاوی کلیه موش صحرایی، بر روی دستگاه برش بافتی ثابت شدند و برش‌هایی به ضخامت یک میلی‌متر در جهت تاجی^{‡‡} از آنها تهیه شد. سپس آگار اطراف نمونه‌ها بدقت با استفاده از پنس جدا شد و با در نظر گرفتن اصل کاوالیری، شبکه‌ای از نقاط (+) با محدوده هر نقطه ۱۲ میلی‌متر مربع به صورت تصادفی بر روی نمونه‌ها قرار گرفت و تعداد نقاط برخورد با مقاطع هر کلیه شمارش شد و با استفاده از فرمول زیر حجم کلیه‌ها محاسبه گردید^(۱۰-۱۵).

$$V = \sum p \times t \times A(p)$$

در این معادله: V بیانگر حجم، p مجموع نقاط

متادون و بوبپرنورفین، آگونیست مطلق و نسبی گیرنده‌های اپیوئیدی می‌باشد و به عنوان ضد دردهای مؤثر و نیز در ترک اعتیاد در مراحل مختلف، سمزدایی و درمان نگهدارنده، استفاده گسترده‌ای دارند^(۱-۳). نیمه عمر خونی در متادون ۱۸ و در بوبپرنورفین $۷/۲$ ساعت می‌باشد. حداکثر سطح خونی این داروها بسرعت پس از مصرف از طریق خوراکی و یا وریدی ایجاد می‌شود. متادون و بوبپرنورفین در خون به پروتئین‌های پلاسمایی متصل و در کل بدن پخش می‌شوند. این داروها در نهایت در کبد متابولیزه و از طریق کلیه دفع می‌شوند^(۶-۱).

اپیوئیدها باعث کاهش عملکرد کلیه می‌شوند. چنین به نظر می‌رسد که در انسان، این اثر عمده‌ای از طریق کاهش جریان پلاسمایی کلیه اعمال می‌شود. آزمایش‌های انجام‌شده در حیوانات نشان می‌دهند که این اثر در حیوانات از طریق افزایش ترشح هورمون‌های کاهش‌دهنده ادرار (آنتمی‌دیورتیک‌ها) و کاهش جریان خون کلیوی صورت می‌گیرد. دوزهای درمانی مسکن‌های اپیوئیدی باعث افزایش انقباضات مثانه و حالب‌ها می‌شود. افزایش انقباض اسفنکتور پیشابرای ممکن است باعث احتباس ادراری شود. گاهی داروهای اپیوئیدی با افزایش انقباضات حالب، باعث تشدید قولنج‌های کلیوی ناشی از سنگ کلیه می‌شوند^(۴).

با توجه به وجود گزارشاتی درباره وقوع رابدومیولیز^{*} (۸,۵)، و ایجاد سندرم نارسایی حاد کلیه توسط اپیوئیدها^(۷,۵) و نیز اثرات اثبات‌شده هروپین در ایجاد سندرم نفروتیک[†] و اسکلرroz قطعه‌ای کانونی گلومرولی[‡] و افزایش بافت مازنثیال گلومرولی به عنوان زمینه‌ساز گلومرولواسکلرزو[§] (۵,۶,۹)، این مطالعه به منظور ارزیابی اثرات متادون و بوبپرنورفین بر تغییرات حجم کلیه موش صحرایی با روش استریولوژی و با

^{**} Cavalieri's Principle

^{††} Intrapерitoneal

^{‡‡} Coronal

* Rhabdomyolysis

† Nephrotic Syndrome

‡ Focal Segmental Sclerosis

§ Glomerulosclerosis

جدول ۱- مجموع نقاط شمارش شده و حجم محاسبه شده بر حسب میلی متر مکعب و ضریب خطا در گروه تحت درمان با متادون (M)، بوپرنورفین (B) و گروه شاهد (C)

حجم کلیه (میلی متر مکعب)	ضریب خطا (درصد)	مجموع نقاط	شماره نمونه
۵۵۲	۳/۴	۴۶	M1
۵۴۰	۳/۳	۴۵	M2
۷۸۰	۳	۶۵	M3
۵۶۴	۲/۷	۴۷	M4
۵۷۶	۴/۳	۴۸	M5
۵۴۰	۴/۳	۴۵	B1
۵۷۰	۴/۲	۴۸	B2
۵۴۰	۳/۶	۴۵	B3
۵۷۶	۲/۷	۴۸	B4
۵۷۶	۳	۴۸	B5
۵۱۶	۳/۵	۴۳	C1
۵۵۲	۱/۲	۴۶	C2
۵۶۴	۴/۱	۶۷	C3
۵۸۸	۳/۷	۴۹	C4
۶۱۲	۳/۲	۵۱	C5

جدول ۲- میانگین حجم کلیه نمونه های صحرایی گروه های تحت درمان با متادون، بوپرنورفین و گروه شاهد

حجم کلیه (میلی متر مکعب)	گروه
$۶۰.۲/۴ \pm ۴۴/۸$	تجویز متادون
$۵۶.۶/۴ \pm ۸/۴$	تجویز بوپرنورفین
$۵۶.۶/۴ \pm ۱۶/۳$	شاهد
$P > 0.05$	نتیجه آزمون کروسکال والیس

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که به دنبال تجویز متادون و بوپرنورفین، تغییر معنی داری در حجم کلیه موش صحرایی در مقایسه با گروه شاهد ایجاد نمی شود. متادون و بوپرنورفین دو داروی مخدر هستند که امروزه هم به عنوان داروی ترک اعتیاد در مرحله سمزدایی و درمان نگهدارنده کاربرد دارند و هم به منظور خستگی درد های قوی در بخش های مختلف پزشکی از جمله بخش مراقبت های ویژه (ICU)، جراحی، داخلی، ارتقایی، ارتوپدی و قلب استفاده می گردند؛ از

برخورد، A(p) مساحت اطراف هر نقطه و t بیانگر ضخامت هر برش می باشد.

روش کاوالیری روشنی بدون تورش جهت محاسبه حجم اجسام با شکل نامنظم و نیز محاسبه حجم یک ساختار کوچک موجود در یک ساختمان بزرگتر می باشد (۱۵، ۱۴، ۱۱). برای تعیین دقت در شمارش و محاسبه حجم با روش کاوالیری، ضریب خطا جهت هر یک از کلیه ها از طریق فرمول زیر محاسبه شد که در حد کمتر از ۵٪ یک معیار عالی برای شمارش محاسبه می گردد (۱۱، ۱۵).

$$CE = \frac{\left(\frac{3a + c - 4b}{3} \right)^{1/2}}{2 \sum_{i=1}^m P_i}$$

$$a = \sum_{i=1}^m P_i \cdot P_i$$

$$b = \sum_{i=1}^m P_i \cdot P_i + 1$$

$$c = \sum_{i=1}^m P_i \cdot P_i + 2$$

جهت بررسی آماری از نرم افزار SPSS (نسخه ۱۱) و به منظور مقایسه گروه ها از آزمون های آماری غیر پارامتری کروسکال والیس استفاده گردید. موارد $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

تعداد کل نقاط برخورد با مقاطع هر کلیه شمارش و حجم کلیه ها محاسبه شد؛ سپس برای هر یک از نمونه ها ضریب خطا محاسبه گردید (جدول ۱). گرچه میانگین حجم کلیه در گروه تجویز متادون نسبت به گروه شاهد $3/6\%$ افزایش نشان داد، اما این تغییر از نظر آماری معنی دار نبود ($P > 0.05$).

میانگین حجم کلیه در گروه تجویز بوپرنورفین مشابه گروه شاهد بود. مقایسه سه گروه توسط آزمون آماری غیر پارامتریک کروسکال والیس تفاوت معنی داری بین گروه ها نشان نداد (جدول ۲).

نسبت به هیپوکسی بسیار حساس هستند و با ارتضاح سلول‌های التهابی، به آن پاسخ می‌دهند؛ همچنین در برابر تنفس (استرس)، با هیپرتروفی پاسخ می‌دهند و این پاسخ باعث تغییرات افزایش حجم کلیه می‌شود (۶).

در مطالعه حاضر افزایش نسبی حجم کلیه در گروه تجویز متادون در مقایسه با گروه بوپرنورفین و شاهد می‌تواند نشانگر تغییرات آسیب‌شناختی ابتدایی کلیه تحت تأثیر این اپیوئیدها باشد. در مطالعه‌ای، کاربرد کوتاه‌مدت (سه هفته) مورفين نیز تفاوت معنی‌داری را در ضخامت کورتکس کلیه، تعداد و قطر گلومرول‌ها در موش‌های صحرایی گروه معتاد نسبت به غیر معتاد نشان نداد؛ اما افزایش نسبی حجم قشر و قطر گلومرول‌ها همراه با کاهش تعداد آنها که نشان‌دهنده مراحل ابتدایی آسیب کلیه است، گزارش شد. این محققین با طولانی‌شدن دوره آزمایش، تغییرات آسیب‌شناختی بیشتری را پیش‌بینی نمودند (۶).

بر اساس مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد که بوپرنورفین از نظر عدم تأثیر بر حجم کلیه در مقایسه با متادون داروی مناسب‌تری باشد. مطالعه Boger و همکاران نیز نشان داده است که در مورد اپیوئیدهایی نظیر مورفين و کدئین که متابولیت‌های فعال آنها در کبد تشکیل می‌شوند و به وسیله کلیه دفع می‌شوند، در موارد اختلال عملکرد کلیوی، این داروها به علت تجمع در کلیه باید با دوز پایین‌تری تجویز شوند تا مشکل کلیوی پیش‌رونده نشود؛ بر عکس بوپرنورفین می‌تواند در دوز معمول برای بیماران با اختلال عملکرد کلیوی تجویز شود؛ زیرا اساساً از طریق کبد دفع می‌شود. فارماکوکنیتیک بوپرنورفین در بیماران همودیالیزی بدون تغییر است؛ بنابراین نیازی به کاهش دوز دارو در موارد اختلال عملکرد کلیه نیست و به نظر می‌رسد برای بیماران با کاهش عملکرد کلیه، نارسایی کلیه و همودیالیزی بوپرنورفین انتخاب مناسب و ایمنی باشد (۱۷).

اندازه‌گیری حجم کلیه با روش کاوالیری که روشی کارآمد و بدون تورش است، نشان داد که تجویز متادون و بوپرنورفین با دوز مورد استفاده و دوره زمانی

سوی دیگر، به علت اثرات سرخوشی، مورد سوء مصرف فراوان قرار می‌گیرند (۴، ۱). این دو دارو از طریق گیرنده‌های مخدّر که در سرتاسر بدن، بویژه سیستم عصبی، پراکنده‌اند، اعمال اثر می‌نمایند؛ همچنین در کبد متابولیزه و متابولیت‌های آنها از طریق کلیه دفع می‌گردد (۱-۶)؛ همین مسأله می‌تواند یکی از دلایل احتمالی اثرات پاتولوژیک اپیوئیدها بر کلیه باشد. مشاهدات بالینی شیوع بالای بیماری‌های کلیوی در معتادان را نشان می‌دهد. واکنش‌های التهابی نظیر گلومرولوفریت لفuo- منوسيتي در بسياري از معتادان گزارش شده است (۶). تغییرات تخربي قابل ملاحظه کلیه به دنبال مصرف مورفين گزارش شده است. افزایش ميكرواينجكشن پدوسيتي* يکی از مهم‌ترین اين تغييرات است (۵).

هروپين ترکيبي از گروه مخدّرها می‌باشد که باعث ايجاد سندروم نفروتنيک می‌گردد. اغماء ناشی از دوز بالاي مصرف و آسیب عضلانی ناشی از فشار و رابdomioliz از اثرات آن هستند و افت فشار خون، هیپوکسی، اسیدوز و دهيدراتاسيون نیز ممکن است وجود داشته باشد. رابdomioliz بدون اغما و فشردگی عضلانی هم گزارش شده است که حاکی از اثر مستقیم يا پاسخ آلرژيک به هروپين می‌تواند باشد (۵).

ميوجلوبين حاصل از اين حالت و نيز ساير مواد آزادشده در طی اين فرایند، بر کلیه اثرات سمی واضح دارند (۷-۵). يافته‌های آسیب‌شناختی حاکی از اسکلروز قطعه‌ای کانونی گلومرولي (۷-۵) و از هم‌گسيختگي سلول‌های اپيتيلال احشائي موسوم به سلول‌های پدوسيت می‌باشد (۹,۵). بيماري لوله‌ای بينابينی کلیه[†] با تغييرات آتروفيک لوله‌ها و ارتضاح منوسيتها در مصرف مزمن ضددردها گزارش شده است (۶). مواردي از نارسایي کلیه بر اثر مصرف مزمن متادون و بوپرنورفین نيز گزارش شده است (۷).

مخدّرهاي چون متادون، بوپرنورفین و پروپوكسيفن باعث ايجاد ادم ريوی می‌شوند که هیپوکسی حاصل از اين فرایند، می‌تواند بر کلیه اثرات بسيار مخربی داشته باشد (۱۶). کلیه‌ها

* Podocitic Microinjection

[†] Tubulointerstitial Disease

مقدار 30 ng/kg روزانه، به مدت ۱۵ روز از طریق تزریق داخل صفاقی، بر حجم کلیه موش صحرایی تأثیری ندارد؛ بنابراین می‌توان گفت این دارو در دوره درمان ترک اعتیاد باعث هیپرتروفی و آسیب کلیوی نمی‌شوند. به نظر می‌رسد از نظر تأثیر بر عملکرد کلیه، بوپرنورفین داروی مناسب‌تری باشد. برای اثبات بی‌خطر بودن این داروها بر متابولیسم کلیوی و ساختار بافت‌شناسی کلیه، مطالعات بیشتری بایستی انجام شود.

به کار برده شده در این مطالعه، تغییر معنی‌داری در حجم کلیه در موش صحرایی در مقایسه با گروه شاهد ایجاد نمی‌کند؛ البته افزایش نسبی حجم کلیه در گروه تجویز متادون می‌تواند نشانگر بروز تغییرات آسیب‌شناختی ابتدایی کلیه باشد؛ بنابراین در مقایسه دو دارو، به نظر می‌رسد که بوپرنورفین از نظر تأثیرات کلیوی داروی مناسب‌تری باشد و برای ترک اعتیاد بخصوص در افراد با نارسایی کلیوی بهتر است این دارو تجویز شود. برای بررسی بیشتر این داروها مطالعات تکمیلی بیشتری در سطح میکروسکوپیک مورد نیاز است.

تقدیر و تشکر

از معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زادهان که زمینه انجام تحقیق را فراهم نموده‌اند، تشکر و قدردانی می‌شود.

نتیجه‌گیری

استفاده از متادون به مقدار 5 mg/kg و بوپرنورفین به

منابع:

- 1- Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 10th ed. California: McGraw-Hill Medical; 2006.
- 2- Barchfeld CC, Medzinradsky F. Receptor-mediated stimulation of brain GTPase by opiates in normal and dependent rats. Biochem Biophys Res Commun. 1984; 121 (2): 641-648.
- 3- Bläsig J, Herz A, Reinhold K, Zieglgänsberger S. Development of physical dependence on morphine in respect to time and dosage and quantification of the precipitated withdrawal syndrome in rats. Psychopharmacologia. 1973; 33 (1): 19-38.
- 4- Shahramian I, Kohan F. Opioids in pediatric. 1st ed. Tehran: Golban Press; 2004: 13-23, 80. [Persian]
- 5- Crowe AV, Howse M, Bell GM, Henry JA. Substance abuse and the kidney. QJM. 2000; 93 (3): 147-152.
- 6- Malekpourafshar R, Zeinalinejad H. Effect of short time morphine addiction on the kidney tissue in rat. Am J Biochem & Biotech. 2005; 1 (4): 186-188.
- 7- Borron SW, Monier C, Risede P, Baud FJ. Flunitrazepam variably alters morphine, buprenorphine, and methadone lethality in the rat. Hum Exp Toxicol. 2002; 21 (11): 599-605.
- 8- Crouch DJ, Walsh JM, Flegel R, Cangianelli L, Baudys J, Atkins R. An evaluation of selected oral fluid point-of-collection drug-testing devices. J Anal Toxicol. 2005; 29 (4): 244-248.
- 9- Maurer HH. Advances in analytical toxicology: the current role of liquid chromatography-mass spectrometry in drug quantification in blood and oral fluid. Anal Bioanal Chem. 2005; 381 (1): 110-118.
- 10- Nyengaard JR, Gundersen HJ. The isector: a simple and direct method for generating isotropic, uniform random sections from small specimens. J Microsc. 1992; 165 (3): 427-431.
- 11- Noori Mougahi SMH, Mahmoudzadeh-Sagheb HR, Heidari Z. Histotechnique, stereology and morphometry. 2nd ed. Tehran: Tehran University of Medical Sciences Press; 2006; 75-100. [Persian]
- 12- Gundersen HJ, Bagger P, Bendtsen TF, Evans SM, Korbo L, Marcussen N, et al. The new stereological tools: Dissector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. APMIS. 1988; 96 (10): 857-881.

- 13- Mayhew TM. A review of recent advances in stereology for quantifying neural structure. *J Neurocytol.* 1992; 21 (5): 313-328.
- 14- Mayhew TM, Olsen DR. Magnetic resonance imaging (MRI) and model-free estimates of brain volume determined using the Cavalieri principle. *J Anat.* 1991; 178: 133-144.
- 15- Michel KP, Cruze- Orive LM. Application of the Cavalieri principle and vertical sections method to lung: estimation of volume and pleural surface area. *J Microsc.* 1988; 150 (Pt 2): 117-136.
- 16- Danos P, Van Roos D, Kasper S, Brömel T, Broich K, Krappel C, et al. Enlarged cerebrospinal fluid spaces in opiate-dependent male patients: a stereological CT study. *Neuropsychobiology.* 1998; 38 (2): 80-83.
- 17- Boger RH. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliat Med.* 2006; 20 (Suppl 1): s17-23.

Volumetric changes in the kidney of rats following administration of Methadone and Bupronorphin by Cavalier's method

I. Shahramian¹, HR. Mahmoudzadeh-Sagheb², Z. Heidari³

Background and Aim: Methadone and buprenorphine are agonist and partial agonist of opioid receptors respectively. Opiates have side effects on various organs specially kidneys. In this study, effects of buprenorphine and methadone on volumetric changes of male rat kidney were investigated.

Materials and Methods: In this experimental study, 15 male Wistar rats each weighing 250 ± 15 gr were selected and randomly were divided into three groups ($n=5$). The first group received 0.5 mg/kg/day methadone and second group received 30 ng/kg/day buprenorphine, intraperitoneally for 15 days. The third group (control) received normal saline injection. After the last injection, the animals were anaesthetized, and the right kidney removed. Then suprarenal gland and renal capsule were separated and the kidneys were fixed in 7% buffered formalin solution for 72 hours. The specimens were embedded in 3.5% agar and 1mm coronal slices were prepared by means of a tissue slicer. Afterward using Cavalier's point counting method, the volumes of the kidneys were calculated. Comparison between the groups performed using nonparametric statistical test of Kruskal-Wallis. $P<0.05$ was taken as the significant level.

Results: Mean volume of kidney (mm^3) in methadone treatment, buprenorphine and control group were 602.4 ± 44.8 , 566.4 ± 8.4 and 566.4 ± 16.3 , respectively. Comparison of these groups using Kruskal-Wallis statistical test showed that there were not any significant differences in kidney volume between the 3 groups ($P>0.05$).

Conclusion: Methadone and buprenorphine during this period of time and with this dosage had not any significant effects on volumetric changes of kidney; although, relative increase in the volume of kidney in methadone group in comparison to buprenorphine and control groups may reflect primitive pathologic changes of kidney due to this opiate.

Key Words: Methadone; Buprenorphine; Kidney; Stereology; Rat

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2009; 16 (2): 18-23.

Received: 3.2.2008 Last Revised: 14.10.2008 Accepted: 16.12.2008

¹ Resident, Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

² Corresponding Author; Associate Professor, Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran histology_ir@yahoo.com

³ Professor, Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran